

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

927

THÈSE

ANNEE 1963

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marcel PFEFER

né le 27 septembre 1936 à CHARLEROI (Belgique).

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS DE KALA AZAR

(Etude clinique et thérapeutique)

Président : Mr. BARIETY, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

THÈSE

ANNEE 1963

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Marcel PFETER

né le 27 septembre 1936 à CHARLEROI (Belgique).

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS DE KALA AZAR

(Etude clinique et thérapeutique)

Président : Mr. BARIETY, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	DOMART (A.)
Séméiologie médicale	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Necker)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.)
Pathologie médicale	FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Tante, à mon Oncle.

Qui m'ont élevé comme leur fils.

En témoignage de mon affection et de
ma reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0006

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

A ma Famille

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur BARIETY

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur CHOUBRAC

Qui m'a proposé ce sujet et m'a guidé
dans sa réalisation.

Avec l'expression de ma vive reconnaissance.

Nous remercions

Les Laboratoires SPECIA

qui nous ont aimablement accueilli
dans leur bibliothèque.

Observation

I) GENERALITES

- 1) Leishmaniose viscérale
- 2) Leishmaniose cutanée
- 3) Leishmaniose cutanéomuqueuse.

II) HISTORIQUE

III) REPARTITION GEOGRAPHIQUE

IV) LE PARASITE

V) EPIDEMIOLOGIE

A) Réservoir de virus

- 1) Humain
- 2) Canin
- 3) Autres réservoirs possibles

B) Modes de transmission

- 1) Transmission indirecte
 - a) Phlébotomes
 - b) Ecto-parasites du chien
- 2) Transmission directe

C) Immunité

D) Prophylaxie

VI) ETUDE CLINIQUE

- A) Incubation
- B) Invasion

C) Période d'état

- 1) Fièvre
- 2) Etat général
- 3) Anémie
- 4) Splénomégalie
- 5) Autres manifestations.

D) Forme symptomatiques

E) Complications

F) Formes associées

G) Evolution

VII) EXAMENS DE LABORATOIRE

A) Hématologie

- 1) Globules rouges
- 2) Réticulocytes
- 3) Globules blancs
- 4) Thrombocytes
- 5) Taux de prothrombine

B) Vitesse de sédimentation

C) Modifications protidiques

D) Autres stigmates humoraux

VIII) DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE

IX) VALEUR DE CES EXAMENS

X) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A) Au début

- 1) Milieu subtropical
- 2) Milieu subtropical et sous tous les climats
 - fièvre tuberculeuse
 - fièvre de Malte
 - Cancer du foie

B) Période de pleine évolution

1) en région subtropicale

- Paludisme
- Bilharziose

2) sous les climats tempérés

- Maladies sanguines
 - a) leucémie myeloïde
 - b) hodgkin
- Splénopathies
 - a) syndromes bantiens
 - 1) obstacle circulation porte
 - 2) origine parasitaire
 - b) grosses rates
 - 1) par tuberculose splénique
 - 2) par surcharge
- Dysglobulinémies

XI) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- A) Rate
- B) Foie
- C) Ganglions
- D) Moelle

XII) PHYSIO-PATHOLOGIE

XIII) TRAITEMENT

- A) Les composés de l'antimoine
 - 1) Tartrate d'antimoine
 - 2) Ureastibamine
 - 3) Neostibosan
 - 4) Solustibosan
 - 5) Glucantime

Incidents - Accidents avec les antimoniés.

B) Les diamidines aromatiques

- 1) Stilbamidine
- 2) Lomidine
- 3) Propamidine
- 4) Phenamidine
- 5) Hydroxystilbamidine

Incidents-Accidents avec les diamidines aromatiques

C) Autres produits

- 1) B.C.A.
- 2) Antibiotiques antifongiques
- 3) Agents tensio-actifs

XIV) CONDUITE DU TRAITEMENT

XV) CRITERES DE GUERISON

XVI) DEVENIR DES SUJETS GUERIS DU KALA AZAR MEDITERRANEEN

XVII) CONCLUSION

Mr. G.A., jeune espagnol de 23 ans, ouvrier spécialisé chez Renault, entré dans le service le 11/1/63, adressé par la consultation de médecine, en effet depuis 8 jours environ, il présente :

- Anorexie
- Asthenie
- Douleurs abdominales intermittentes
- Diarrhées épisodiques
- Fièvre oscillant autour de 39°
- Quelques frissons.

Antécédents

Après avoir passé 17 mois au Maroc espagnol (Mélilla), rentré en Espagne, il y a 5 - 6 mois. Vient en France il y a 4 mois.

- Il y a 1 mois, épisode bronchitique
- Affection rénale à l'âge de 6 ans
- Pendant 4 ans, douleurs rhumatismales ? de la hanche gauche
- Actuellement, parfois hématurie en fin de miction.

Examen :

Très pâle - semblant épuisé

T.A. 12/7 - Pouls 100/mn Tre. 39°.

Coeur : Bruits du coeur normaux - réguliers - rapides

Poumons : Aucun signe pathologique

Abdomen : Rate : splénomégalie atteignant l'ombilic
bord antérieur crénelé - ferme - lisse - régulière
indolore.

Foie : Taille normale - ne débordant pas.

Abdomen : légèrement douloureux dans son ensemble, spontanément et à la palpation - Pas de taches rosées.

Fosses lombaires : libres - indolores.

Aires ganglionnaires : 1 gros ganglion assez mou dans chaque aisselle
1 ganglion sus-épitrochléen Droit.

Examen pharyngé : Normal, pas d'angine notamment

Examen neurologique : Normal

Examen génito-urinaire : Normal

On ne retrouve pas de syndrome hémorragique
pas d'arthralgies
pas de douleurs à la pression des os, sternum et poignets en particulier

Au total on peut discuter, devant :

Fièvre - frissons - splénomégalie.

- 1) une septicémie et en premier lieu, la typhoïde.
- 2) Une hémopathie, en faveur de laquelle plaide l'anémie importante et la splénomégalie.

<u>14 Janvier 1963</u>	NFS	GR	3.320.000	Hb	54 %	VG	0,81
		GB	1200	PN	39 %		
				PE	0 %		
				PB	0 %		
				Lympho	51 %	VS	57
				Mono	7 %		96

Anémie, leucopénie, splénomégalie et fièvre font évoquer le diagnostic de KALA-AZAR

16 Janvier 1963 TA 13,5 /6 - pouls 100/m Tre. 38°,9

- Epistaxis ce matin facilement contrôlée par tamponnement.
- Douleurs abdominales diffuses, prédominant dans le creux épigastrique.

17 Janvier 1963 : Leuco formol gélification positive

- Recherche d'hématozoaire dans le sang: négative
- Intra Dermo Réaction 10 Unités : +
- Intra Dermo Réaction à la mélitine : -
- Sérodiagnostic de Wright : -
- Sérodiagnostic de Weil et Félix : -
- Présence dans la moelle de 3 cellules réticulo-endothéliales contenant des Leishmanies.

Il s'agit donc bien d'une Leishmaniose viscérale.

18 Janvier 1963 :

Ponction de rate qui confirmera encore le diagnostic.

A la suite de la ponction de rate, le malade fait une chute thermique et surtout tensionnelle : 9/5 - Hématocrite: 26 %.

Une transfusion sanguine est envisagée.

20 Janvier 1963 :

- Céphalée
- Raideur méningée
- Signe de Kernig et de Brudzinski
- Température 40°,4

S'agit-il d'une hémorragie méningée. Après fond d'oeil normal, une ponction lombaire est faite.

L C R clair	0,4 éléments/mm ³
Glycorachie	0,55 g/l
Albumine	0,20 g/l
Chlorure	7 g/l
- Bilan hépatique perturbé.	
Hanger	+++
Thymol	67,5 DP
Protides totaux	87,1 g/l
Sérine	33,1 g/l
Globuline	66,9 g/l
S/. =	0,49

21 Janvier 1963 :

Encore un peu raide, mais n'a plus de douleurs. Meilleur état général.
Température : 38°,6. On met en route le traitement spécifique par Glucantime à la dose de 0,10 g /Kg. A dose progressive d'abord 2 ampoules par jour puis 4 ampoules par jour.

25 Janvier 1963 :

Afébrile depuis 2 jours.

Amélioration de la Numération Formule sanguine

GR 413000 Hb 79 %

GB 2400

PN 58

PE 2,5

PB 0

PL 2,5

GL 30,5

Mono 6,5

Plaquettes 188.000 /mm³

29 Janvier 1963 :

La rate a fortement diminué de volume, perçue sur 1-2 travers de doigt.

Quelques douleurs aux changements de position

Tiraillements de l'hypochondre gauche.

5 Février 1963 :

Arrêt de la cure de glucantime après 16 injections musculaires journalières.

Dose totale reçue : 88 g de Glucantime.

10 Février 1963 :

Depuis quelques jours douleurs dorsales.

Ce matin éruption érythémato vésiculeuse para vertébrale gauche, à

hauteur de la pointe de l'omoplate. Petite éruption plus minime, plus basse, se continuant semble-t-il en bande jusque sur la crête iliaque.

On note quelques vésicules aberrantes contro-latérales : Zona

Poids : 58 Kg.100.

12 Février 1963 :

Formol leucogel réaction positive en 3 minutes

Myélogramme : moelle très riche

pas de Leishmanies visibles.

Stabilisation de la Numération Formule Sanguine.

GR 4.140.000 Hgb 78 %

GB 2.400

PN 35

PE 4,5

PB 3,5

PL 4,5

GL 39,5

Mono 12

Plaquettes 261.000 /mm³

28 Février 1963 :

Après un arrêt de 22 jours, reprise d'une nouvelle cure de glucantime aux mêmes doses que la première : soit 0,10 g/kg

Poids : 61, Kg.200

1er Mars 1963 :

Formol leucogel réaction négative.

12 Mars 1963 :

Formol leucogel réaction négative.

La nouvelle cure de Glucantime a été arrêtée le 11 Mars 1963 après une série de 12 injections quotidiennes, soit 72 g de glucantime.

Poids : 63,200 kg.

18 Mars 1963 :

Sort pour St-Maurice.

Très bon état général.

Poids : 63,150 kg.

En résumé, il s'agit d'un malade jeune, qui après un séjour de 17 mois dans une zone d'endémie de leishmaniose viscérale, présente 6 mois après :

- Une fièvre anarchique oscillant entre 38° et 41°
- Une splénomégalie importante
- Une anémie et une leucopénie

Le diagnostic de Kala Azar est alors évoqué.

Les examens complémentaires montrent :

- Protidogramme

Une élévation des protides totaux surtout due à une hypergammaglobulinémie et une baisse de l'albumine, d'où le rapport

Sérine diminué
Globuline

- Leucoformolgel réaction positive
- La découverte de Leishmanies dans la moelle sternale, puis la rate affirme le diagnostic.

Le traitement spécifique avec le Glucantime est entrepris.

Les résultats cliniques sont spectaculaires.

- Au 3ème jour du traitement, la température descend aux alentours de 37° et ne remontera plus.

- Au 8ème jour du traitement, la rate a fondu, on la perçoit difficilement.

A la fin de la 1ère cure de glucantime, on ne trouve plus de Leishmanies dans la moelle sternale.

Les signes biologiques ne régressent pas d'une façon aussi spectaculaire.

- A la fin de la 1ère cure de glucantime, le protidogramme n'a pas varié et la formol leucogel réaction est toujours positive.

Ce n'est qu'à la reprise du traitement par une 2ème série de glucantime, que la gammaglobulinémie baisse, que l'albuminémie augmente, élevant ainsi le rapport sérine
globuline

La formol leucogel réaction se négative.

Au 5ème jour, de la 1ère cure de glucantime rapide et nette amélioration de la numération et formule sanguine, qui se stabilise en dépit de la continuation du traitement.

A la sortie du service, on note une légère anémie. Une leucopénie importante portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles.

Tout au long du traitement, le taux de prothrombine reste autour de 70 %.

Malgré la persistance de ces stigmates biologiques, le malade est en excellent état général, il a grossi de 5 kg au cours du traitement. Il peut être considéré comme guéri.

On remarque, à la fin de la 1ère cure de glucantime une éruption zosteriforme sans lendemain.

- I - GENERALITES -

On groupe sous le nom de Leishmaniose, 3 maladies cliniquement très différentes.

1) La Leishmaniose cutanée appelée suivant les pays où elle sévit :

Bouton d'Orient

Clou d'Orient

Clou d'Alep

et dont l'agent est *Leishmania Tropica*.

2) La Leishmaniose cutané-muqueuse due à *Leishmania Brasiliensis*

3) La Leishmaniose viscérale ou Kala Azar.

Attribuée à *Leishmania Donovan* aux Indes et en Chine

et à *Leishmania Infantum* dans la région méditerranéenne.

Les zones géographiques du Kala Azar, de la Leishmaniose cutanée et de la Leishmaniose cutané-muqueuse ne coïncident pas (Chippaux). Là où le Kala Azar est endémique, la Leishmaniose cutanée est rare et inversement.

De même la Leishmaniose cutané-muqueuse sévit seule en Amérique Centrale et du Sud.

La morphologie des parasites et les épreuves biologiques que l'on nous propose pour les séparer sont très délicates et d'interprétation difficile. Ainsi est-on amené à penser à l'unicité de la maladie.

Manson Bahr au Kenya a montré qu'expérimentalement une lésion primaire ou "leishmanio e" précède l'atteinte viscérale.

En inoculant un sujet, par voie sous-cutanée avec une culture de leptomonas vieille de 8 à 10 jours et provenant d'un cas de Kala Azar, il observe 14 jours plus tard un petit nodule sous cutané d'où des leishmanies ont pu être visualisées par frottis et isolées en culture.

Cette lésion primaire ne croît pas, reste pareille pendant 4 à 6 mois et après cette période d'incubation un K A typique se manifeste.

Cette lésion primaire ou leishmaniome peut rester isolée et s'effacer après 6 mois sans qu'une atteinte viscérale ne se produise.

Sen Gupta aux Indes, a aussi produit des nodules cutanés en inoculant une culture de *Leishmania* Donovanii chez un leucémique.

André reporte le cas d'un homme qui après un voyage dans une zone où sévit *Leishmania* Donovanii, mais non *Leishmania* Tropica, présente des nodules cutanés contenant des *Leishmanies* et aucun signe d'atteinte viscérale.

Son sang est transfusé à 2 enfants plus tard, l'un développe un Kala Azar et l'autre des nodules cutanés dans lesquels on trouve des *Leishmanies* et qui disparaissent sans traitement, aucune atteinte viscérale ne put être prouvée.

En Yougoslavie où des leishmanioses viscérales et cutanées ont été décrites, on a diagnostiqué pour la première fois chez un bébé de 20 mois une forme mixte groupant la forme viscérale avec des lésions cutanéomuqueuses.

Aux Indes et en Chine, on a observé des cas de leishmaniose cutanée chez des sujets guéris de Kala Azar.

Cela n'a jamais été reportée en France.

L'Anglais Belle observe en 1958, des cas où le KA est caractérisé par la seule présence de nodules lymphatiques disséminés, nous sommes bien proches de la forme nodulo-lymphatique du Bouton d'Orient.

Dans ces cas de Kala Azar, les grands signes fondamentaux peuvent manquer.

La formol gélification réaction positive dans la leishmaniose viscérale peut se positiver dans le bouton d'Orient selon Latyshev.

Mery a fait la même remarque dans les formes lymphangitiques de la leishmaniose cutanée.

Ces faits nous montrent bien qu'il persiste de nombreuses inconnues et à l'heure actuelle, on ne peut affirmer que Leishmaniose cutanée, cutanéomuqueuse et viscérale soient des maladies bien délimitées et très différentes.

- II - HISTORIQUE -

On connaissait bien en Inde, la Fièvre Noire (en sanscrit Kala-Azar) mais elle était confondue avec les autres fièvres dites pestilentiellles

Maladie de Sahib

Fièvre Dum Dum

Black Sickness

Les médecins des Etablissements Français de l'Inde avaient attiré l'attention sur certaines splénomégalias anémiantes et fébriles indiscernables cliniquement du paludisme mais qui en différaient par l'absence d'hématozoaires dans le sang périphérique, la résistance à la thérapeutique et l'évolution toujours fatale.

Ce paludisme singulier "La Basse" qui n'était que du Kala Azar frappait aussi bien les autochtones et les créoles que les importés et sévissaient dans certains quartiers voire certaines maisons.

Mais l'histoire de la maladie ne débute vraiment qu'avec la découverte du parasite.

Au début de ce siècle, simultanément à Londres, Leishman et à Madras, Donovan mettent en évidence le parasite qui prendra le nom de Leishmania Donovanian.

Le premier dans la pulpe splénique d'un soldat rapatrié des Indes et mort de "Dum-Dum Fever".

Le second, dans la ponction de rate chez un malade.

Dés lors, les découvertes du parasite se multiplient chez des malades de diverses parties du monde. En particulier Charles NICOLLE établit la notion de Kala Azar infantile méditerranéen dû au "Leishmania infantum" qu'il rapprocha du Leishmania Donovan, mais auquel il reconnaissait des caractères particuliers.

III - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

2 foyers endémiques principaux

Foyer Extrême Orient

Foyer Méditerranéen

- Foyer Extrême Oriental.

Indes : le foyer majeur se situe dans l'Inde Orientale, dans les basses vallées du Gange et du Brahmapoutre (Bengale et Assam) et provinces contiguës (Bihar et Orissa).

Il s'étend le long de la côte (foyer de Madras) jusqu'à l'extrême sud.

Chine : Le Kala Azar se localise dans les plaines alluvionnaires du Nord (Fleuve Jaune, le Yang-Tsé-Kiang marque la limite Sud).

D'autres foyers endémiques moins importants existent en Asie :

Mandchourie - Asie Centrale - rivage de la Caspienne et de la Mer Noire.

- Foyer méditerranéen intéresse tous les pays riverains de la Méditerranée

Afrique du Nord - Espagne - Italie - Grèce - Turquie - France
pratiquement entre le Rhône et les Alpes (Giraud)

- Afrique : Quelques foyers plus ou moins importants ont été reconnus à l'Est (Kenya, Soudan, Ethiopie, Erythrée) à, l'Ouest (Nigéria) et dans la zone équatoriale.
- Quelques cas ont été signalés en Australie et dans quelques îles d'Océanie.

Dans la région méditerranéenne, la maladie semble toucher beaucoup plus souvent l'enfant que l'adulte.

L'âge électif se situe entre 2 et 5 ans.

En Inde, c'est l'adulte qui serait plus fréquemment atteint.

Alors qu'au Soudan, la morbidité semble égale chez l'enfant et chez l'adulte.

IV - LE PARASITE

Le parasite a un aspect morphologique variable selon le moment de son cycle évolutif.

Dans les tissus humains, *Leishmania Donovanii* se présente comme un corpuscule ovoïde, très réfringent, immobile, dont le détail structural est invisible. Il mesure de 2 à 5 μ de long.

Après coloration panoptique, on peut apercevoir les 3 éléments nécessaires au diagnostic :

cytoplasme - noyau - blépharoplaste ou kinetoplaste.

Chez les arthropodes vecteurs (hôtes intermédiaires) et en milieu de culture, *Leishmania Donovanii* prend la forme flagellée (*Leptomonas*) très mobile.

Les caractères cultureux et morphologiques différencient mal *Leishmania Donovanii* de *Leishmania Tropica*.

Le pouvoir pathogène expérimental permet cette différenciation.

Les 2 parasites donnent chez certains animaux une même maladie générale (hamster); mais chez d'autres, la maladie est différente (spermophile, écureuil de Gétulie).

La maladie naturelle due à *Leishmania Donovanii* se retrouve chez le chien et certains rongeurs (gerbilles en particulier).

Chez l'homme, le parasite se fixe dans les cellules du système réticulo endothélial où il se multiplie par division binaire.

Quand les cellules sont bourrées de parasites, elles éclatent et les *Leishmanies* entraînées par le sang et la lymphe envahissent tout le système réticulo-endothélial qui va répondre par une hypertrophie et une hyperplasie.

V - EPIDEMIOLOGIE

Le cycle naturel de la vie parasitaire comprend :

- réservoir de virus
- arthropode vecteur
- Homme parasité.

A) Réservoir de virus

1) Humain

L'homme malade et les formes cutanées après guérison de Kala Azar jouent un rôle important dans les zones de forte endémicité.

Le réservoir humain aurait un rôle pratiquement nul en France.

2) Canin

Le chien est la source d'infestation dans de nombreux pays, notamment dans le bassin méditerranéen et en particulier en France.

Le chien fait une maladie générale à manifestations cutané-muqueuses prévalentes, d'évolution chronique et résistante à la thérapeutique.

3) Autres réservoirs possibles

Chacal au Tadjikistan

Renard *Lycalopex* en Amérique du Sud

Gerbilles, Mangoustes au Kenya.

Beaucoup d'animaux domestiques ou sauvages ont été trouvés infestés d'une façon sporadique (chèvre, mouton, chat) Leur rôle est obscur.

B) Modes de transmission - Arthropodes vecteurs

1) La transmission indirecte est la plus fréquente par

a) les Phlébotomes

Le 1/3 moyen du tube digestif contient des leptomonas et le Phlébotome

infecte l'homme soit par régurgitation au cours de son repas, soit par écrasement de l'insecte sur excoriation cutanée ou même par déjections de l'insecte sur la plaie. Il est important de noter que le phlébotome est un insecte domestique vivant dans les maisons d'habitation et leur voisinage immédiat.

b) Les ecto-parasites du chien

- - La tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*) serait le principal vecteur de la maladie méditerranéenne, ce qui expliquerait la prédominance de la maladie chez le jeune enfant (3 à 5 ans) jouant avec le chien.
- Le pou du chien.

2) La transmission directe plus rare.

On a signalé des cas de maladie

- a) par contact direct avec les lésions cutanées
- b) par le lait de chèvre (En Tunisie)
- c) par transfusion sanguine chez un bébé de 8 mois en France et en Chine après injection de 20 cc de sang maternel par voie intra-musculaire chez 2 filles de 6 et 4 ans dans un but prophylactique contre la rougeole.
- d) par rapport sexuel : Un auteur anglais Symmers rapporte le cas d'une femme de 38 ans présentant une Leishmaniose cutanée après rapports conjugaux. Le diagnostic a été établi par biopsie. Le mari était atteint d'une rechute asymptomatique de Leishmaniose viscérale contractée 14 ans plus tôt.
- e) par mucus nasal, les auteurs marocains ont trouvé des Leishmanies dans les narines de malade dans 7 à 30 % des cas.

c) Immunité

Patton (1922) constate qu'un malade guéri d'un Bouton d'Orient ne peut plus être réinfesté. De nombreux travaux ont établi qu'il s'agissait d'une immunité cutanée et non humorale.

Napier (1946) montre qu'un malade guéri de Kala Azar, possède une immunité presque complète contre une seconde infection à *Leishmania Donovanii*, mais

non contre *Leishmania Tropica*.

Il n'y a donc pas d'immunité croisée entre Bouton d'Orient et Kala Azar.

Pour Manson Bahr, l'infection viscérale généralisée est précédée d'une lésion cutanée : Leishmaniome.

Ce leishmaniome est à l'origine de l'immunité cutanée qui détruit les leptomonas d'une réinfection et empêche la formation d'un nouveau leishmaniome.

En inoculant par voie sous cutanée des personnes avec des cultures de *Leishmanies* provenant de gerbille et de mangouste, il se forme uniquement un leishmaniome et on n'observe pas d'atteinte viscérale.

Le Leishmaniome guérit seul en 4 à 6 mois.

Si ensuite, ces sujets sont réinoculés toujours par voie sous-cutanée avec des *leishmanies* provenant soit de gerbilles, soit de mangoustes, soit d'hommes malades, il se produit une réaction d'Arthus typique.

Au point d'inoculation, on note un nodule apparaissant dans les 48 h. avec des signes d'inflammation aiguë et de l'œdème superficiel. Du pus stérile peut être aspiré. Toute trace de nodule disparaît en 3 à 4 semaines.

Le Leishmaniome d'un autre côté met 2 à 4 semaines pour se développer. Tous les changements se font lentement et les *Leishmanies* sont trouvées dans les larges cellules macrophages.

D'autre part en inoculant un homme guéri de Kala Azar avec des *Leishmanies* provenant de gerbilles, mangoustes ou de *Leishmania Donovanii* provenant d'un autre malade, on observe la même réaction d'Arthus.

On peut donc conclure qu'il y a immunité croisée entre les *Leishmanies* de gerbilles, de mangoustes et *Leishmania Donovanii*. Ce sont donc tous des *Leishmania Donovanii* puisqu'il n'y a pas d'immunité croisée entre les différentes espèces de *Leishmanies*.

Heisch (1957) a isolé une culture de *Leishmanies* de mangoustes (donc

Leishmania Donovanii) très dermatotropiques, qui permettrait une vaccination.

D) Prophylaxie

Théoriquement les mesures prophylactiques peuvent s'adresser au réservoir de virus (animal ou homme malade), aux arthropodes vecteurs et à l'homme sain.

- Les réservoirs de virus sont mal connus. Dans les régions où le rôle du chien paraît évident, un dépistage et un abatage des animaux malades (parce que leur traitement est inefficace) sont indiqués.

La stérilisation du réservoir de virus humain se confond avec le dépistage et le traitement des malades mais l'intensité d'un parasitisme silencieux est un facteur mal connu.

- La lutte contre les phlébotomes est difficile même avec les plus récents insecticides chlorés. Le traitement des habitations paraît insuffisant car la maladie est essentiellement rurale et suburbaine et il semble que l'infestation se fasse le plus souvent en brousse. L'index phlébotome peut être réduit par des mesures d'hygiène générale aux alentours des habitations.

Les Chinois semblent toutefois être arrivés à des résultats très encourageants par des mesures préventives et thérapeutiques :

Lutte à grande échelle, contre les phlébotomes, avec les insecticides chlorés, abatage des chiens infectés, traitement de tous les malades et ils pensent supprimer complètement le Kala Azar en Chine.

- La prophylaxie médicamenteuse est inopérante.

Williamson a montré qu'une dose unique intra-musculaire de 50 mg/kg de pentamidine, n'exerce aucune action prophylactique chez l'hamster infecté par trois souches différentes de Leishmania Donovanii.

En suivant l'hypothèse de Manson Bahr, la prophylaxie par vaccination serait possible avec la culture de Leishmania Donovanii très dermatotrope, isolée par Heisch.

VI - ETUDE CLINIQUE -

Toutes les races semblent sensibles. Pas de différence de sexe quoique plusieurs statistiques chinoises accusent une prédominance masculine.

L'étude comparative des diverses statistiques, selon les continents met en évidence un fait curieux:

la maladie frappe d'autant plus volontiers le jeune enfant qu'elle est plus sporadique. Dans les zones endémo-épidémiques à forte morbidité la participation du grand enfant et de l'adolescent devient prépondérante, celle de l'adulte n'est pas rare.

Les signes cliniques sont sensiblement les mêmes quel que soit l'âge à cette différence près que l'évolution est plus aiguë et plus grave chez l'enfant.

A) Incubation

La période d'incubation est très variable de quelques semaines à quelques mois et on trouve dans la littérature une période d'incubation d'au moins 18 mois. Il s'agit d'un marin hollandais qui a navigué le long des côtes indiennes de Juin à Novembre 1946, avec escale à Rangoon, Calcutta, Madras. Depuis Novembre 1946, n'a plus voyagé.

Le début de ses troubles date du 7 Juin 1948.

Chez certains individus exposés à l'infection pour un temps limité, la maladie s'est manifestée après des périodes allant de 17 mois à 2 ans 1/2.

Des hamsters chinois infectés expérimentalement par des piqûres de Phlébotomes ont eu une incubation supérieure à 1 an.

B) Invasion

Le début peut être brutal ou progressif et très insidieux.

La fièvre présente presque constamment le 1er signe. Ses modalités sont extrêmement variables.

- accès de type palustre répétés quotidiennement ou plus plus ou moins régulièrement tous les 2 ou 3 jours.
- fièvre remittente ou continue qui s'accompagne parfois de petits signes digestifs (diarrhée).
- température modérée, mais surtout silencieuse qui passe facilement inaperçue jusqu'à une altération importante de l'état général.

C) Période d'état dont les signes cardinaux sont :

- Fièvre irrégulière au long cours s'accompagnant d'une atteinte plus ou moins sévère de l'état général.
- Anémie
- Splénomégalie.

D'autres manifestations peuvent exister :

- Hépatomégalie
- Adénopathies
- Signes pulmonaires, digestifs, cutanés.

1) Fièvre

Prise toutes les 3 ou 4 heures, la température quotidienne dessine 2 ou 3 clochers "Cette multirémittence" est spéciale mais ne s'observe pas d'une façon très constante.

Il peut s'agir d'une courbe pseudo-palustre dessinant des clochers à 40° séparés par des intervalles très irréguliers de 24 ou 48 heures simulant une fièvre tierce ou une fièvre quarte.

- Plus souvent, d'une fièvre anarchique dessinant des rémittentes à multiples clochers s'associant par endroits à des accès pour décrire un type remitto-intermittent.

- Il n'est pas rare d'observer en certains points d'une évolution

thermique un aspect en plateau.

- Chez l'adulte on peut observer après la lère onde thermique de quelques semaines des périodes plus ou moins longues sans mouvement thermique important

- Chez l'enfant il n'y a pas de période d'apyrexie.

L'ensemble de la courbe thermique échappe le plus souvent à toute systématisation (fièvre folle)

Cette fièvre qui résiste aux anti-thermiques est plus ou moins bien tolérée. Le pouls suit fidèlement l'ascension thermique. Il n'y a habituellement ni frissons subintrants, ni sueurs profuses.

2) L'état général s'altère progressivement

Amaigrissement

Asthénie

Pâleur des muqueuses et de la peau

Troubles intestinaux : diarrhée. ou véritable syndrome dysentérique parfois vomissements.

3) Anémie

- Pâleur bien particulière donnant par son association à une légère pigmentation, à la peau, une coloration jaune chamois caractéristique. Les conjonctives et les muqueuses sont décolorées.

L'anémie s'accompagne souvent de dyspnée, de palpitations, de lipothymies d'hypotension artérielle marquée.

4) Splénomégalie

- Dès l'examen de l'abdomen, on découvre la splénomégalie précoce rapidement importante.

La rate est largement palpable, bloquée dans l'hypochondre gauche, plongeant dans la fosse iliaque, débordant à droite la ligne médiane.

C'est la plus grosse des rates infantiles (Giraud) et une des plus grosses rates de l'adulte.

Lisse, régulière, dilatée dans toutes ses dimensions, conservant sa forme

générale de consistance plus ou moins dure suivant l'ancienneté de la maladie. En règle indolore, l'apparition d'une douleur brutale en cours d'évolution fait redouter un infarctus splénique.

5) A ces signes majeurs s'associent un certain nombre de signes viscéraux.

- Hépatomégalie habituelle dès la fin du 1er mois d'évolution de l'affection. Il s'agit d'un gros foie débordant largement le grill costal, ferme, non douloureux à la palpation, sans reflux hépato-jugulaire, la coupole diaphragmatique reste mobile à la respiration.

- Après quelques mois d'évolution, essentiellement chez l'adulte, la sclérose du foie et de la rate deviennent manifestes. Un épanchement ascitique peut alors compléter ce tableau.

- Les adénomégalias classiques chez les sujets jeunes sont plus rares chez l'adulte.

Habituellement superficielles et discrètes, fermes sans périadenite, indolores, du volume d'une bille ou d'une amande.

- Pigmentation cutanée, teint jaune chamois prédominant au visage, aux extrémités, aux aréoles des seins, au voisinage des organes génitaux.

La pigmentation revêt au début l'aspect d'un hâle solaire et doit être recherchée avec soin. Elle augmente durant la période d'évolution, diminue au cours de rémission et disparaît sous l'action du traitement.

- L'atteinte cardiaque réalise le tableau d'un gros coeur anémique avec ses signes habituels.

D) Formes symptomatiques

La prédominance de certains signes peut imprimer à la maladie une allure spéciale, la gravité de l'anémie pouvant dans certains cas prendre le pas sur la splénomégalie et vice-versa. Les particularités d'une fièvre prédominante peuvent égarer le diagnostic.

E) Complications

Les troubles de la crase sanguine peuvent être responsables d'hémorragies cutanées, muqueuses, viscérales, les infarctus de la rate ne sont pas exceptionnels.

- Surinfections.

La fragilité de ces malades, leur sensibilité toute particulière expliquent la fréquence des surinfections dont les antibiotiques ont diminué l'importance.

Des complications pulmonaires, bronchopathies, bronchopneumopathies, des affections cutanées : staphylococciques et streptococciques peuvent apparaître surtout chez l'enfant.

Il n'est pas rare d'observer l'éclosion d'une tuberculose parfois rapidement évolutive.

F) Formes associées

sont sources de difficultés diagnostiques. Les associations les plus courantes sont :

Paludisme

Certaines Rickettsioses

Fièvre typhoïde

Fièvre de Malte.

Ces associations paraissent particulièrement fréquentes dans ce foyer multi-infecté qu'est le continent Indien.

G) Evolution

Tous les degrés existent entre la forme aiguë emportant les malades en quelques jours ou quelques semaines dans un tableau d'infection gravissime avec hémorragie et le parasitisme presque complètement silencieux découvert par hasard.

Livrée à elle-même la maladie évolue vers la mort par complication infectieuse ou hémorragique dans 95 % des cas. ¹ traitée, elle guérit pratiquement sans séquelles dans 95 % des cas.

Les formes aiguës rares sont l'apanage des grandes épidémies dans les zones nouvellement atteintes, les formes subaiguës évoluant en quelques mois sont habituelles chez les enfants des zones où l'affection est sporadique. (Bassin méditerranéen). Les formes chroniques sont plus fréquentes à mesure que l'âge des malades augmente et dans les zones endémiques où la maladie s'est installée depuis longtemps.

VII - EXAMEN DE LABORATOIRE

A) Hématologie

1) Anémie

Déjà marquée le 1er mois, lentement progressive avec la durée de la maladie, elle est rarement catastrophique et le chiffre des globules rouges ne descend guère au dessous de 2.000.000 - 2.500.000, même après 6 mois d'évolution. Elle s'accompagne d'anisocytose et de poikilocytose.

La chute du nombre des globules rouges est parallèle à la chute du taux de l'hémoglobine. La valeur globulaire est donc égale ou légèrement inférieure au chiffre normal.

2) Réticulocytose

3 à 5 % serait le témoin de la régénération médullaire habituelle.

3) Lignée blanche

La leucopénie est de règle, elle est relativement plus marquée que l'anémie.

Les taux de 3.000 - 4.000 sont habituels, ce taux peut descendre à 2.000 et même à 1.000 dans 10 à 15 % des cas.

Cette leucopénie porte essentiellement sur les granulocytes.

Les formes mononuclées se trouvent relativement augmentées :

- Monocytes de taille variable
- Taux des lymphocytes n'est pas modifié.
- La présence de plasmocytes n'est pas rare.

Il faut insister sur l'absence habituelle d'éosinophile.

Leucopénie et granulopénie ne sont cependant pas des conditions nécessaires, une leucocytose à 10.000 n'exclut pas le diagnostic de Kala Azar, même en l'absence de complications septiques.

4) La diminution du taux des thrombocytes est habituelle.

Malgré la thrombopénie, le temps de saignement et le temps de coagulation sont le plus souvent normaux ou légèrement augmentés.

La rétraction du caillot n'est altérée qu'en fonction du degré de la thrombopénie.

5) Le taux de prothrombine est normal.

Ces anomalies hématologiques sont durables même après guérison parasitologique.

Elles disparaissent dans l'ordre suivant :

- Thrombopénie
- Anémie
- Leucopénie
- Granulopénie

B) La vitesse de sédimentation des hématies est considérablement augmentée, compte tenu de l'anémie. 100 à 150 mm pour la 1ère heure.

C) Modifications protidiques

Sont constantes et très marquées. Le taux d'albumine est diminué, soulignant une altération de la fonction hépatique. Le taux des globulines est considérablement augmenté, si bien que le chiffre total des protides sanguins peut dépasser le gramme, d'où inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

L'augmentation des globulines porte sur la fraction gamma.

Cette perturbation élective, originale par son importance est la conséquence d'un métabolisme réticulaire vicié.

L'hypergammaglobulinémie massive est à rapprocher de la réaction plasmocytaire diffuse à tout le système réticulo-endothélial.

Le déséquilibre protéique entraîne une instabilité sérique qui est à la base des réactions de flocculation utilisée dans le diagnostic du Kala Azar.

- Réaction de Gaté et Papacosta au formol
- Réaction de Takata Ara

- Réaction de Brahma Chari à l'eau distillée
- Réaction de Chopra et Sen Gupta à l'uréastilbamidine
- Réaction d'Aurichia Cifferi modifiée par Giroux et Ciando au peptonate de Fer Robin.
- Réaction de Caminopétros au Sulfarsénol
- Réaction de Trinção à l'acide chlorhydrique

et enfin toutes les réactions dites de sérologie hépatique.

Parmi toutes ces réactions qui ne sont ni fidèles, ni spécifiques, 2 sont pratiquement utilisées.

1) La formol leucogelification.

Réaction simple mais peu sensible . Elle ne donne en effet des résultats que dans les grandes parasitoses, Kala-Azar, Trypanosomiase, schistosome japonaise. La seule cause d'erreur est une atteinte hépatique très grave.

Elle est positive dans 60 % des cas.de Kala Azar.

Sa réalisation est simple.

A 1 cc de sérum du malade, on ajoute 2 gouttes de formol du commerce à 40 %, on constate une prise en gel en quelques minutes. Dans les heures qui suivent, ce gel devient blanchâtre comme de l'albumine d'oeuf cuit. Si le gel n'est pas constitué en 20 minutes, la valeur du résultat diminue et si le temps de prise dépasse 2 heures, elle est à peu près nulle.

2) Réaction de Mac Lagan, pour sa facilité à donner des résultats quantitatifs. Le Kala Azar donne des taux rarement atteints dans d'autres affections entre 150 et 300 unités Verne.

D) Les autres stigmates humoraux sont secondaires.

- Le cholestérol sanguin est abaissé
- La bilirubine libre ou indirecte est constamment élevée (Benhanou)

- VIII - DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE ---

La recherche du parasite peut se faire dans tous les tissus réticulo-endothéliaux recueillis par ponction, prélèvement de suc et coloration panoptique.

- Moelle osseuse, rate, foie, ganglions (Giraud)
- Peau par grattage dermique (Benhamou)
- Biopsie sur éruption (Napier)
- Muqueuse nasale par grattage biopsie (De Azevedo)

Le pourcentage des résultats positifs est variable selon les méthodes. Les unes sont simples et sans danger grattage dermique, ponction ganglionnaire, mais les résultats risquent d'être assez souvent négatifs ou difficilement interprétables. D'autres sont plus fructueuses mais sont moins inoffensives. La ponction splénique donnerait 96 % de résultats positifs, mais il existe un danger d'hémorragie.

En pratique si les ganglions sont hypertrophiés de façon notable, il est indiqué de commencer par la ponction ganglionnaire (70 à 80 % de résultats positifs d'interprétation facile).

Il faut s'adresser ensuite à la moelle osseuse : ponction sternale (positive dans 60 à 70 % des cas) qui donne en même temps la formule histologique caractéristique (erythroblastose modérée avec histiocytose et surtout plasmocytose (6 à 10 %) dans les cas plus avancés.

Si le médullogramme est négatif, il faut explorer la rate ou le foie. La ponction de la rate donne pratiquement toujours des résultats positifs, mais elle doit être faite avec un luxe de précautions chez des sujets qui ont une fâcheuse tendance à saigner. (Milieu chirurgical, taux de prothrombine assez élevé).

La ponction biopsie du foie montre des Leishmanies dans 50 à 60 % des cas. Elle permet de suivre l'évolution des lésions (hyperplasie réticulaire, plasmocytose, atteinte plus ou moins importante du parenchyme hépatique et sclérose

selon la sévérité et l'ancienneté de la maladie).

Les frottis dermiques sont intéressants dans les cas de lésions nodulaires ou ulcérées (très rares). Ils peuvent être positifs sur la peau normale, mais, les images obtenues sont quelquefois d'interprétation difficile.

La biopsie de la muqueuse nasale (50% de résultats) est douloureuse, elle est en général réservée à l'animal. La recherche du parasite dans le sang sur lame en goutte épaisse est par trop infidèle (1 à 39 % des résultats selon les auteurs indiens : parasites libres non intracellulaires).

Lorsque le parasite est difficile à mettre en évidence il faut autant que possible répéter les examens avant de conclure.

Les réactions sérologiques spécifiques ne sont pas d'un intérêt pratique considérable.

La séro-agglutination de Shi-Lu-Sang qui utilise comme antigène des formes leptomonas de culture n'est guère praticable et peu fidèle. Sen Gupta a utilisé pour sa réaction de fixation du complément, un antigène fléole WKK (Witebski, Klingstein, Kuk) extrait du bacille paratuberculeux mycobactérium-phlei. La valeur de cette réaction demande confirmation.

IX - VALEUR DE CES EXAMENS

Devant un malade soupçonné cliniquement d'être atteint de Kala Azar, il est bien rare d'avoir à la fois une réaction de formol leucogélification négative et une absence de parasites aux ponctions sternale et splénique.

3 cas sont rapportés dans la littérature française pour une période supérieure à 20 ans.

Dans ces cas où le diagnostic clinique est étayé par de solides constatations (dont la plus précieuse car la plus constante) est la persistance d'une fièvre folle, le traitement d'épreuve semble indiqué, malgré des examens répétés négatifs.

X - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Le diagnostic différentiel se pose de façon très différente selon le stade évolutif. L'affection est très difficile à reconnaître à son début.

2) l'âge du malade.

Les problèmes sont plus variés chez l'enfant que chez l'adulte.

3) le lieu du diagnostic.

La suspicion étant habituelle en milieu subtropical et exceptionnelle dans nos climats tempérés.

A) Au début

C'est le plus souvent le problème d'une fièvre au long cours isolée. C'est dire que l'on évoquera :

1) en milieu subtropical

- un paludisme de primo-invasion, la découverte de plasmodium dans la goutte de sang permet le diagnostic.

Pourtant l'association successive et simultanée est possible, mais la résistance de la fièvre à un traitement antimalarique bien conduit est une indication classique à la recherche de Leishmanies.

2) Ce diagnostic éliminé, en milieu subtropical et sous tous les climats, on pense alors au problème :

- d'une fièvre tuberculeuse : avant tout une typhobacillose chez l'enfant, mais radio et cuti sont négatives.

- Fièvre de Malte.

La répartition géographique, le caractère de la fièvre, la conservation de l'état général prêtent à confusion avec un état septicémique et plus particulièrement l'endocardite d'Osler ou une fièvre typho-paratyphique.

- Enfin chez l'adulte, celui d'un néoplasme à forme fébrile pure, en particulier cancer du foie.

B) A la période de pleine évolution, la triade : fièvre - anémie - splénomégalie va soulever des problèmes tout différents.

1) en région subtropicale

C'est d'abord un diagnostic différentiel avec les autres parasitoses viscérales

- le paludisme à détermination viscérale chronique.

Ici la fièvre n'est nullement constante, mais par contre il existe des réviviscences saisonnières.

- la biharziose à forme splénique, mais les hématuries, l'éosinophilie, la découverte des *Bilharzies* dans le culot urinaire, les lésions vésicales et rectales à l'endoscopie permettent de la reconnaître.

2) Sous les climats tempérés.

Malgré sa rareté, le Kala Azar pose différents problèmes diagnostics.

Il peut amener à discuter certaines affections :

- maladies sanguines

- splénopathies

- sysglobulinémies enfin.

A) Les maladies sanguines

a) la leucémie myeloïde est parfois suspectée cliniquement, mais l'examen du sang et de la moelle l'élimine formellement. Il en est de même pour les leucémies lymphoïdes et les leucoblastoses.

b) Le diagnostic est plus difficile avec la maladie de Hodgkin, essentiellement dans ses formes fébriles et splénomégaliqes, d'autant plus qu'elle peut frapper aussi bien l'adulte que l'enfant. Mais il n'existe jamais un contexte biologique aussi remarquable.

B) Les splénopathies.

a) Le Kala Azar fait discuter chez l'enfant et chez l'adulte jeune les différents syndromes bantiens.

1) Devant lesquels, il faut rechercher un obstacle de la circulation porte acquise ou congénitale : seule la splénoportographie permettra une certitude et un bilan exact.

2) Mais parfois aucune cause n'est retrouvée à l'origine de ce syndrome et on est amené à envisager une origine parasitaire: Le Kala Azar a d'ailleurs été soupçonné à l'origine de certains cas de ces syndromes de Banti, mais les arguments formels manquent encore.

b) ailleurs, c'est le problème des grosses rates.

1) par tuberculose splénique;

Il faut toujours rechercher à la radio l'existence de calcifications spléniques.

2) par surcharge

Pour lesquelles, les ponctions spléniques permettent de préciser le type de la dyslipopidose en cours.

En fait, cette discussion si elle peut se poser sous nos climats parce que le Kala Azar est une maladie rare, ne se pose plus quand on y pense.

C) Les dysglobulinémies et au 1er plan, la Maladie de Kahler peuvent prêter à discussion.

Mais elle s'en distingue nettement sur le plan clinique.

En définitive, le diagnostic de Kala Azar demeure simple même dans les climats tempérés à condition d'y penser.

XI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A) Rate

Macroscopiquement : poids variable autour de 1 kilogramme, souvent plus (au lieu de 100 grammes normalement).

Parfois existent de **petits infarctus**.

Histologiquement : l'architecture est bien conservée, il existe une sclérose discrète, atteignant les corpuscules de Malpighi d'une réaction endothéliale et macrophagique des sinus, pouvant aboutir à l'obstruction de leur lumière.

Les parasites sont en abondance variable dans les éléments endothéliaux et les macrophages.

B) Le foie

L'hypertrophie est variable et son poids est augmenté. Normalement 1,800 à 2 kg. Sa surface est lisse. Il est parfois congestif. Un aspect cirrhotique est exceptionnel.

Histologiquement on note :

1) un certain degré de dilatation des capillaires radiés.

2) des réactions du mésenchyme qui portent tant sur les cellules de Kupfer que sur les fibres elles-mêmes.

Les cellules de Kupfer se modifient et à leur contact se développe de la réticuline qui peut se transformer en collagène déterminant l'apparition d'une hépatofibrose qui s'installe de façon insidieuse.

De nombreuses cellules inflammatoires apparaissent : histiocytes, monocytes, lymphocytes, plasmocytes. Ces éléments peuvent se répartir soit de façon diffuse dans les sinusoides, soit au pourtour des cellules de Kupfer, soit plus

souvent autour des espaces portes, mais on peut observer également de véritables nodules inflammatoires au niveau du parenchyme en des points variés.

Par opposition, les cellules nobles sont respectées.

On a signalé l'existence sur des fragments de ponction biopsique de foie de zones de stéatose d'intensité variable prédominant autour des nodules inflammatoires.

Il existe assez souvent enfin des irrégularités nucléaires et des vacuolisations nucléaires, la présence de Leishmanies n'est pas constante dans le foie.

C) Ganglion

L'hyperplasie du tissu réticulaire est le fait dominant.

On peut rencontrer des Leishmanies dans le réticulum et les histiocytes.

On a signalé des parasites dans les cellules réticulaires endothéliales.

D) La moelle

La moelle osseuse présente l'hyperplasie et l'érythroblastose que nous avons décrite et renferme en abondance l'agent pathogène.

XIII - PHYSIO-PATHOLOGIE

3 troubles essentiels sont à expliquer

- la fièvre
- la spléno et l'hépatomégalie
- les signes hématologiques

A) la fièvre

Plusieurs mécanismes physio-pathologiques ont tenté de l'expliquer.

On a successivement invoqué la lyse des hématies, le pouvoir toxique du parasite, enfin le cycle du parasite dont l'évolution expliquerait l'allure de la courbe thermique.

En fait, l'incertitude demeure à ce sujet.

B) La splénomégalie

semble relever essentiellement de la nidation du parasite, peut être accessoirement d'un facteur congestif, voir anoxique dû à la présence du parasite au niveau de la rate.

Il en est de même pour l'hépatomégalie.

C) Les signes hématologiques

trois mécanismes ont été invoqués pour les expliquer :

- Hypersplénisme
- Hémolyse périphérique
- Rôle cytotoxique des Leishmanies.

Actuellement c'est l'hypersplénisme qui est le plus souvent invoqué et qui rend compte de l'atteinte des 3 lignées.

Quand à l'hyperglobulinémie, par analogie avec les dysglobulinémies, on tend à la rapporter à l'hyperplasie des éléments histio-plasmocytaires.

XIII - THERAPEUTIQUE

2 groupes de médicaments très actifs sont utilisés dans le Kala Azar.

A) Les composés de l'antimoine

B) Les diamidines.

A) Les composés de l'antimoine

1) Les tartrates d'antimoine et les autres antimonies trivalents tels que Fouadine, Anthiomaline ne sont plus utilisés dans le traitement du Kala Azar ayant été remplacés par les composés antimonies pentavalents plus efficaces et moins toxiques.

Ainsi, par exemple, Adams et Seaton (1947) traitèrent 6 cas de Kala Azar avec le tartrate d'antimoine sodique. Le traitement s'accompagne de réactions déplaisantes dans la plupart des cas, d'ictère toxique dans un cas et de pneumonie dans un autre. Sur trois cas qui purent être suivis, 1 seul resta guéri, les 2 autres rechutèrent.

2) L'Uréastibamine

Est utilisée avec succès dans les zones d'endémie.

Cole (1944) traita le Kala Azar dans l'Est Africain avec différents produits et conclut que l'uréastibamine était le produit le plus efficace.

On a remarqué que lors des poussées épidémiques, des doses totales plus élevées du produit sont nécessaires pour obtenir des résultats satisfaisants.

Des résistances à l'uréastibamine furent souvent rencontrées (Sen Gupta 1947 et 1951).

L'uréastibamine fut utilisée en traitement intensif par Chen (1949) donnant la dose totale en 96 heures.

Il est douteux que les résultats obtenus par un tel traitement intensif soient supérieurs à ceux obtenus en donnant les injections plus étalées dans le temps.

Les réactions toxiques : hémorragies des gencives, du nez, de la rétine et purpura sont plus fréquents avec un traitement intensif.

En règle, on utilise la solution à 5 % préparée extemporanément avec de l'eau stérile bidistillée, en injection intraveineuse soit journalière, soit un jour sur deux, soit deux fois par semaine, à doses croissantes 0,05 gm à 0,20 gm. La dose totale étant de 2,70 gm chez l'adulte.

Chez l'enfant ne pas dépasser 0,15 gm par injection et 2,10 gm pour la dose totale.

Le taux de guérison immédiate est d'environ 90 à 95 %. Le taux des rechutes est d'environ 5 %.

3) Néostibosan

Employé en solution à 5 % pour les injections intra-veineuses et en solution à 25 % pour les injections intra-musculaires, à dose croissante quotienne 0,10 gm à 0,30 gm et la dose totale étant de 3,5 gm chez l'adulte. Chez l'enfant, dose croissante quotidienne de 0,05 gm à 0,25 gm et dose totale de 1,25 gm à 2,75gm suivant le poids de l'enfant.

Le taux de guérison immédiate est d'environ 95 %, le taux de rechutes d'environ 5 %.

4) Solustibosan

Peu toxique. Fourni en solution toute prête contenant 20 mg d'antimoine par cc et aussi en solution contenant 100 mg d'antimoine par cc.

Employé par voie intra-musculaire mais aussi intra-veineuse soit 1 jour sur 2, soit de préférence tous les jours. Pour la solution contenant 20 mg d'antimoine par cc, on emploie des doses croissantes de 5 cc à 20 cc pour une dose totale de 200 à 250 cc chez l'adulte et chez l'enfant, des doses croissantes de 5 cc à 15 cc pour une dose totale de 100 à 120 cc.

Pour la solution contenant 100 mg d'antimoine par cc, on emploie des doses 5 fois moindre.

Le taux de guérison immédiate est d'environ 95 %. Le taux des rechutes de 10 à 15 %.

5) Le Glucantime 2168 RP est l'antimoniote de N - méthyl glucamine
SbO₃H, C₇ H₁₇O₅N

Il renferme 28,35% d'Sb et 4,5 % d'azote.

Il a été introduit dans le traitement de la Leishmaniose vers 1946 en France, par Sohier.

Ce composé est fourni en solution aqueuse à 30% neutre, stable.

Il se présente en ampoule de 5 cc renfermant lg 50 de 2168RP correspondant à 0,425 g d'antimoine.

Il fut d'abord employé pour le traitement du Kala Azar méditerranéen chez un enfant par Sohier (1946), ce fut un succès.

Puis son emploi se généralisa et les succès se multiplièrent tant dans le bassin méditerranéen que par le monde. On observa peu de rechutes. Ainsi, Durand et col (1950) rapportent que tous les 6 cas traités, par eux en 1947 étaient définitivement guéris.

Sen Gupta (1950), sur 11 des 19 cas traités, qu'il put suivre plus de 6 mois, nota 1 rechute.

Le glucantime est employé à la dose de 0,10 g/kg/poids pendant 12 à 15 jours suivant le schéma :

1er jour.....1/2 de la dose journalière

2ème jour.....1/2 de la dose journalière

3ème jour.....dose complète

et ce pour 12 à 15 injections en intramusculaire profonde.

Les injections sont faites quotidiennement chez les auteurs méditerranéens, tandis que les auteurs Hindous préfèrent employer le produit 1 jour sur 2, avec parfois même un nombre d'injections inférieur..

* On note la rareté des incidents avec le traitement par le glucantime, en partie due à sa rapidité d'excretion, maximum 48 h après l'injection chez

le sujet atteint de Kala Azar.

Lors de la 2ème cure de glucantime on note fréquemment des douleurs articulaires et au point d'injection, douleurs qui disparaissent sans aucune médication.

Quelques accidents graves ont cependant été noté au cours du traitement par le glucantime.

- 1 cas mortel chez un homme de 42 ans, dont l'activité cellulaire hépatique était gravement compromise.

- Jambon et col (1949) rapportent un cas fatal avec oedème cérébral chez un adulte traité par Glucantime.

- Portier et col (1951) citent 1 cas de polynévrite.

Au 5ème jour du traitement : troubles paresthésiques. La polynévrite fut complètement réalisée une quinzaine de jours après la fin du traitement, et guérit en 2 mois. Cette polynévrite fut rapportée au traitement par le glucantime

- Sen Gupta nota des convulsions chez un malade ancien épileptique traité par injections quotidiennes de glucantime.

Les convulsions cédèrent bien au traitement symptomatique et le patient put être guéri du Kala Azar par traitement ultérieur par le Glucantime.

Giraud préconise des doses journalières plus faibles de glucantime, soit

chez l'adulte : 0,06 g à 0,10 g/kgpds

chez l'enfant : 0,06 g/kgpds

Doses à atteindre progressivement en 4 à 5 injections.

On rapporte cependant quelques échecs au traitement par le glucantime.

D'une façon générale, la thérapeutique stibiée expose à 2 sortes d'accidents

- Stibio - intolérance apparaissant dès les premières injections

- clochers thermiques avec parfois oedème de la face

- frissons

- dyspnée

- toux coqueluchoïde

- éruptions zostériiformes parfois pemphigus.

- troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

La stibio-intolérance s'expliquerait par :

- soit une sensibilité de type anaphylactique à l'antimoine.
- soit une libération soudaine de produits toxiques par désintégration des parasites.

- Stibio-intoxication apparaissant en fin de cure et grossièrement proportionnelle à la dose totale de médicament employé.

- fébricule
- arthralgies
- vomissements
- diarrhée
- albuminurie
- hépatite
- hémorragie

Stibio-intolérance et stibio-intoxication sont traitées par :

- l'arrêt de la thérapeutique antimoniée
- Corticothérapie
- Eventuellement BAL

B) Les composés diamidiniques aromatiques

Du grand nombre de composés diamidiniques aromatiques synthétisées par Ewins et ses collaborateurs et testés pour leur toxicité, leur action pharmacologique, leur action trypanocide et leur action antileishmanienne in vitro et in vivo chez des animaux d'expérience, 5 composés ont été retenus pour leur action thérapeutique dans le Kala Azar humain.

Ce sont :

- Stilbamidine
- Pentamidine
- Propamidine
- Phenamidine
- Hydroxystilbamidine

1) La stilbamidine est le diamidino 4 - 4' stilbéne.

La stilbamidine a été très utilisée dans le traitement du Kala Azar dans différentes zones d'endémie du monde, depuis qu'Adams et York (1939)

traitèrent le 1er cas de Leishmaniose viscérale chez un marin Hindou à Liverpool, avec ce produit.

Introduite aux Indes en 1940, la Stilbamidine y fut très expérimentée et les résultats du traitement de 100 cas furent publiés par Napier et Sen Gupta (1942).

Le produit possède une remarquable action curative dans le Kala Azar Hindou : 98 patients furent guéris, 2 moururent et les 2 malades qui rechutèrent furent guéris par un traitement ultérieur avec le même produit.

Les doses totales moyennes de dihydro chloride de Stilbamidine employées furent de $0,912 \text{ gm} \pm 0,224 \text{ gm}$ pour les cas ordinaires, et de $1,009 \pm 0,293 \text{ gm}$ pour les cas résistants, ceci pour un individu de 45 kg.

Au Soudan, Kirk et Douglas (1940) traitèrent une série de 28 cas de Kala Azar.

4 patients moururent à l'hôpital et 24 furent renvoyés guéris.

Sur ces 24 cas, 20 furent vivants et en bonne santé 2 ans 1/2 après la fin du traitement, 3 ne purent être suivis et un mourut d'autres causes.

Ces auteurs employèrent des doses totales variant de 0,75 à 4,9 gm.

Ces résultats furent considérés comme remarquables après ceux, très décevants obtenus avec les antimoniés, par différents auteurs, au Soudan.

Adler et Rachmilewitz (1939) traitèrent avec succès des cas de Kala Azar méditerranéen avec des doses moyennes totales de 2,30 gm en 24 injections.

Hargreaves (1947) rapporta les résultats immédiats et tardifs du traitement de 24 militaires britanniques atteints de Kala Azar dans la région méditerranéenne, 22 furent complètement guéris, 2 rechutèrent.

En Chine, Chung (1951) traita 19 cas de Kala Azar avec la Stilbamidine, 18 furent guéris et 1 mourut.

On put suivre 9 cas, ils furent guéris de façon permanente.

En U.R.S.S., Gershenovich et Malaeva (1947) traitèrent 19 enfants souffrant de Kala Azar avec la Stilbamidine et eurent de bons résultats.

Des résultats obtenus par différents auteurs dans diverses parties du monde, dans le traitement du Kala Azar par la Stilbamidine, il est apparent que ce

produit est un agent extrêmement puissant contre le Kala Azar.

Dans quelques cas cependant, des échecs furent enregistrés par Cole (1944), Burchenal (1945), Durand (1946), Dobeno (1947). Quelques uns de ces échecs étaient dûs à des dosages inadéquats

Mais l'usage de ce produit puissant a été grandement limité à cause de la fréquence des séquelles neurologiques consécutives à l'usage de la Stilbamidine.

2) La diamidino 4-4' diphenoxypentane ou Pentamidine, commercialisée en France sous le nom de Lomidine (2512 RP).

Comme la Stilbamidine, la Pentamidine a été utilisée dans le traitement du Kala Azar dans diverses parties du monde.

Adams (1941) traita un cas de Kala Azar Hindou avec la Pentamidine en 8 injections quotidiennes, le malade guérit.

Aux Indes, Napier et Sen Gupta (1943-1944) rapportèrent les résultats obtenus dans le traitement d'une série de 32 cas de Kala Azar par la Pentamidine.

Le dosage adopté était semblable à celui de la Stilbamidine.

19 sur 21 cas ordinaires et 10 sur 11 cas résistants guérissent, 2 malades moururent durant le traitement, sur les 22 cas qui purent être suivis plus de 6 mois, 12 rechutèrent.

Sen Gupta (1948) traita 64 cas avec l'isethionate de pentamidine en 2 séries de 10 à 15 injections chacune, séparée par un intervalle de 10 à 15 jours. La dose totale du produit employé était de 3 gm pour un individu de 45 kg.

94 % des cas guérissent, mais durant les 6 mois suivants, au moins 16 % des malades guéris rechutèrent.

Au Soudan, Kirk et Sati (1943) traitèrent 13 cas de Kala Azar avec la Pentamidine, 3 moururent durant le traitement, 7 furent trouvés en bonne santé plus de 2 ans après la guérison, et un, trois mois après sa sortie d'hôpital.

2 moururent d'autres causes.

En Chine, Lee et Ling (1951) traitèrent 22 cas de Kala Azar avec la Pentamidine donnée en 10 à 15 injections quotidiennes ou un jour sur deux, utilisant

des doses simples de 3 à 5 ng/kg.

15 malades furent traités avec une série,

6 avec 2 séries et 1 avec 3 séries d'injections.

Les résultats immédiats furent bons, tous les malades guériront, mais les rechutes ne purent être étudiées.

Boix, Barrios (1951) traitent 16 enfants de 1 à 4 ans avec la Lomidine, ils obtinrent 9 guérisons, 5 rechutes, 2 morts soit 62,50 % de succès.

On peut conclure qu'en utilisant la Pentomidine à la dose de 3 à 4 ng/kg en 2 à 3 séries de 10 à 15 injections chacune, il est possible de guérir plus de 90 % des malades immédiatement, les chances de rechute sont beaucoup plus grandes qu'avec la Stilbanidine mais la Pentamidine est cependant mieux tolérée.

3) Diamidino 4-4' diphenoxypropane ou Propanidine, n'a pas fait sa preuve dans le traitement du Kala Azar et seulement un petit nombre de cas ont été traité par ce produit.

Kuk et Sati (1940) traitèrent 2 cas de Kala Azar, Soudanais, un mourut et l'autre fut guéri.

Adams (1943) traita un cas de Kala Azar Hindou avec succès à Liverpool. Mais sur 2 cas traités à Calcutta, un mourut, l'autre présenta une polynévrite et ne fut guéri du Kala Azar que par l'emploi d'antimonié pentavalent (Sen Gupta (1948).

4) Diamidino 4-4' diphenyl éther ou Phenmidine ne fut qu'employée en Inde. Son action curative est faible et les rechutes fréquentes.

5) Diamidino 4 - 4' 2 - Hydroxystilbène ou Hydroxystilbanidine.

Sen Gupta (1949-1950) traita 25 cas ordinaires avec une dose totale moyenne de $2,61 \pm 0,81$ gm et 17 cas stibio- résistant avec une dose totale moyenne de $3,77 \pm 1,04$ gm, ceci pour un individu de 45 kg.

L'hydroxystilbanidine fut utilisée en intramusculaire ou en intra-veineuse soit 1 jour sur 2, soit 2 jours consécutifs et repos d'un jour.

Les cas ordinaires reçurent 2 séries de 10 injections (séparées par un intervalle de 10 jours) et les cas stibio-résistants reçurent 2 séries de 15 injections (séparées par un intervalle de 15 jours).

Tous les cas ordinaires et 16 des 17 cas stibio-résistants furent guéris. Durant les 6 mois suivants sur les 37 patients qui purent être suivis 23 cas ordinaires et 11 sur 14 cas stibio-résistants furent complètement guéri. 3 cas stibio-résistants rechutèrent. 2 de ces 3 malades eurent cependant un nombre moindre d'injections.

L'hydroxystilbamidine se révéla inefficace dans un cas extrêmement résistant à toute thérapeutique.

Le taux de guérison immédiat est d'environ 98 % et le taux des rechutes de 4 à 5 %.

L'hydroxystilbamidine soutient favorablement la comparaison avec les antinoniés pentavalents et la Stilbamidine. A l'encontre de ce dernier, il est relativement non toxique et on ne constate pratiquement pas de réactions déplaisantes et de séquelles.

L'hydroxystilbamidine se présente en solution aqueuse à 10 % + 2 % de procaine, car les injections intra-musculaire sont douloureuses et en solution de 25 cc dans du glucose à 25 % pour les injections intraveineuses.

S'emploie à la même dose que la Lomidine soit 3 à 4 mg/kg, par injection 1 jour sur 2 ou 2 jours consécutifs suivis d'un jour de repos ou quotidienne-ment. Ceci en 2 séries de 10 à 15 injections séparées par un intervalle de 10 à 15 jours.

Toxicité des composés diamidiniques aromatiques chez l'homme

Les réactions immédiates

Les composés diamidiniques aromatiques employés dans le traitement du Kala Azar donnent, lorsqu'ils sont utilisés par voie intra-veineuse à une vitesse trop rapide, une baisse brusque de la pression artérielle et des symptômes désagréables. Ces symptômes ont été étudiés en détail dans le cas de la Stilbamidine, mais tous les produits de la série donnent les mêmes réactions avec des sévérités variables.

Les réactions immédiates peuvent être classées selon la sévérité en :

a) bénignes avec sensation de chaleur par tout le corps, rougeur de la face, léger étourdissement.

b) modérées, lorsque les sensations précédentes sont plus accentuées et, que s'y ajoutent vomissement - douleur épigastrique - dyspnée - pouls mal frappé - sueur.

c) sévères avec collapsus : perte du pouls radial - chute de la pression artérielle.

Ces réactions immédiates ne sont toutefois pas dangereuses et cèdent d'habitude spontanément en 5 à 10 minutes.

On peut dans une certaine mesure prévenir ces réactions par :

- L'administration de quelques gouttes d'adrénaline par voie buccale
- Perfusion IV lente du produit chez un malade couché.
- Injection intra-musculaire en prenant bien soin de ne pas entrer dans une veine.

La stilbamidine par voie intra-veineuse lente a été la cause de fibrose et d'atrophie du muscle injecté. Et la Propamidine a été à l'origine de névrite-périphérique.

D'autre part, les diamidines aromatiques aggravent les ictériques et peuvent être à l'origine de purpura thrombopénique.

Quelques cas de diabète sucré sont reporté dans la littérature mondiale. Ainsi Claissé et col (1951) a vu un diabète sucré se développer après l'emploi de Pentamidine pour le traitement d'un Kala Azar méditerranéen.

Uhry et col (1959) constate un cas de diabète sucré, après traitement à la Lomidine.

Enfin, Sen Gupta (1953) rapporte aussi un cas de diabète sucré, chez un malade atteint de Kala Azar Hindou et traité par la Pentamidine.

Le diabète sucré après traitement par les diamidiques aromatiques est très rare, mais on doit y penser et surveiller le malade.

Selon Serre et Mirouze, ce serait un diabète pancréatoprive, par nécrose des flots de Langerhans.

En effet, les diamidines aromatiques sont des dérivées de la guanine qui par hydratation donne la Xanthine et cette dernière en s'oxydant aboutit à l'acide urique. L'acide urique et alloxane sont très proches chimiquement. L'alloxane étant un produit d'oxydation de l'acide urique.

Les réactions tardives

L'utilisation d'anciennes solutions de Stilbamidine qui ont été exposées au soleil, a conduit à de graves intoxications au Soudan.

Kirk et Henry (1944) eurent 10 morts par insuffisance hépatique dans une série de 18 malades traités avec de vieilles solutions de Stilbamidine.

A l'autopsie on trouva une dégénérescence hépatique et rénale.

Oastler et Fidler (1946) confirmèrent ces résultats et trouvèrent, dans un cas, une pancréatite hémorragique.

La Stilbamidine exposée à la lumière solaire se décompose en produit toxique.

Aux Indes, où ne furent employés que des solutions fraîches, on ne rencontra aucune intoxication hépato-rénale.

Par contre une séquelle nerveuse propre à la Stilbamidine fut décrite pour la première fois par Napier et Sen Gupta (1942-1943). Cet accident fut appelé "Diamidino Stilbene neuropathy" et fut observé par différents auteurs qui traitèrent le Kala Azar avec la Stilbamidine.

La plupart des malades traités par la Stilbamidine ont cette neuropathie.

Ainsi, sur 24 cas traités par Collard et Hargreaves 22 développèrent une neuropathie stilbene diamidinique.

Il s'agit d'une névralgie dans le territoire du trijumeau débutant, 2 à 5 mois après la fin du traitement par la Stilbamidine, par un engourdissement de la face.

Puis s'installent : paresthésies : hyperesthésie - prurit - fourmi

Perte de la sensation à la pression avec conservation des sensations de douleur, température, pression.

- On n'observe aucune autre anormalité neurologique.

Parfois, on observe aussi, des clignements des yeux. Plus rarement, les zones innervées par les nerfs cervicaux et dorsaux peuvent être atteints.

Ces troubles sont d'intensité variable et dans les cas extrêmes, amener le malade à se suicider.

Aucun traitement semble efficace, certains cas ont été améliorés par injection hypodermique de 0,1 à 0,6 cc de venin de cobra à 1/10.000, d'autres par la prise de phénobarbital.

Avec les autres diamidines aromatiques, on ne note pas de tel accident.

Un cas traité par injection intra veineuse journalière d'Hydroxystilbamidine développa une douleur sévère de face et du front durant le traitement, mais le malade avait aussi une sévère pyorrhée, de plus les caractères neurologiques étaient différents des cas précédents.

La Propamidine est cause de névrites périphériques.

En résumé, on peut dire que dans la chimiothérapie du Kala Azar avec les diamidines aromatiques, c'est la stilbamidine qui est le produit le plus efficace, suivie de près par l'hydroxystilbamidine. La Lomidine est relativement moins efficace et la phénamidine encore moins.

La Propamidine est trop toxique. La grande fréquence des névralgies du trijumeau limite l'emploi de la stilbamidine et l'hydroxystilbamidine n'est pas commercialisée en France.

C'est donc à la Lomidine qu'on s'adresse dans le traitement du Kala Azar méditerranéen.

La Lomidine est indiquée dans :

- 1) Les Kala Azar stibio-résistants
- 2) Les Kala Azar compliqués de tuberculose pulmonaire où les antimoniés sont formellement contre-indiqués.
- 3) Les sujets stibio-intolérants.

Les diamidines aromatiques possèdent une toxicité hépato-rénale potentielle et seront évités dans les Kala Azar compliqués d'ictère, de néphrite et d'hémorragies sévères.

D'autres part, il sera prudent de surveiller la glycémie au cours du traitement.

C) Autres produits

1) B C A

Un nouveau composé d'antimoine pentavalent a été expérimenté aux Indes, ces dernières années.

Connu actuellement sous le nom de B C A, il se présente sous 2 formes contenant l'une 1,45 % d'antimoine et l'autre 5% d'antimoine.

Très peu toxique chez l'animal.

Administré par voie intra-musculaire, il se distribue dans différentes parties du corps : rate - foie - ganglions lymphatiques et peau.

Environ 10 à 20 % du produit est excrété dans les urines, dans les 48 premières heures après l'injection.

19 malades atteints de Kala Azar furent traités, 16 furent apparemment guéris et il y eut 3 échecs.

La dose totale moyenne pour le traitement du Kala Azar fut l'équivalent de 10 gm d'antimoine pour les adultes et de 5,6 gm pour les enfants, en 1 série d'injections. 4 enfants eurent besoin de plus d'une série.

On ne put bien suivre ces malades. 3 ne purent être suivis du tout. 2 restèrent en bonne santé pendant les 3 - 4 mois où ils purent être revus.

Et sur 11 patients qui furent suivis pendant 6 à 14 mois, 10 restèrent guéris et 1 rechuta.

Dans l'ensemble, ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec le Glucantime.

b) Antibiotiques antifongiques

On a trouvé récemment que la Nystatin (Mycostatin dans le commerce) et l'amphotéricine B (Fungizone dans le commerce) inhibaient la croissance des leptomonas en milieu de culture aux doses respectives de 25 à 50 unités par cc et de 0,01 à 0,05 mg par cc.

L'amphotéricine B semble la plus efficace. Elle a été expérimentée chez le hamster et la souris. A la dose de 5 mg/kg, on constate en 8 jours la disparition des parasites dans la rate et le foie. Mais l'amphotéricine B est un produit très toxique.

c) Agents tensio-actifs.

Les auteurs américains ont démontré qu'il était possible de contrôler mais non de guérir l'infection leishmanienne expérimentale chez le hamster, par deux produits de surface tensio-actif.

- le "Triton WR 1339" ou arylalkyl
ether polyoxyethylene de phénol
- le "Macrocydon" ou ether polyoxyéthylène.

- XIV - CONDUITE DU TRAITEMENT

Les deux médicaments de choix du Kala Azar méditerranéen sont le Glucantime et la Lomidine.

L'état du malade peut commander le choix du médicament.

La tuberculose pulmonaire contre indique formellement les sels d'antimoine.

Les diamidines aromatiques seront évitées dans le diabète sucré et dans les insuffisances rénales et hépatiques.

Pour le Kala Azar méditerranéen, les auteurs sont d'accord pour faire plusieurs séries afin d'avoir une guérison solide. Le médicament majeur étant le glucantime, on commence par une série de glucantime, suivie par une série soit de Lomidine, soit de glucantime. Chaque série étant séparée par un intervalle de 15 jours. Suivant les résultats on recommence ou non ces séries.

Aux doses classiques de 10 cg/kg pour le Glucantime et de 3 à 4 mg/kg pour la Lomidine, Giraud recommande des doses moindres, afin d'éviter de rares mais graves accidents. Il préconise donc :

Pour le glucantime :

1^{re} injections intra musculaires quotidiennes, à la dose de 6 cg/kg
en débutant prudemment : 1^{er} jour 1/4 de la dose journalière
2^{ème} jour 1/2 de la dose journalière

Pour la Lomidine :

15 injections intra musculaires espacées chacune de 48 heures.
Les 3 premières à dose prudente, les 12 dernières à la dose de :
2 mg à 2 mg,5/kg.

Giraud après le traitement stibié initial enchaîne immédiatement avec une cure de Lomidine. En appliquant cette technique à 123 malades en 17 ans, il a obtenu régulièrement la guérison dans des délais qui ne dépassent pas 2 ou 3 mois dans la grande majorité des cas.

La splénectomie est parfois indiquée lorsque :

1) l'hypersplénisme est à la base d'une anémie hémolytique grave ou surtout d'hémorragies rebelles.

2) Le Kala Azar est chimio-résistant.

On observe dans ces cas, après splénectomie une sensibilité nouvelle au traitement spécifique et même parfois une guérison complète sans autre traitement.

Ainsi les auteurs Chinois rapportent qu'après splénectomie chez 10 malades chimio-résistants, 2 furent guéris sans autre traitement.

Enfin au traitement spécifique, on adjoindra suivant l'état général, l'anémie, les complications septiques, une thérapeutique symptomatique:

extraits surrénaux

transfusions

antibiotiques

analeptiques.

XV - CRITERES DE GUERISON

Au cours du traitement, les signes cliniques disparaissent d'une façon relativement spectaculaires. Les signes biologiques sont plus longs à disparaître

La guérison est affirmée sur :

- absence de fièvre depuis 2 mois au minimum.
- amélioration de l'état général
- diminution de la splénomégalie

(exception faite pour le cas particulier des rates séquelles fibreuses évoluant pour leur propre compte).

- Disparition des parasites objectivée par les explorations médullaires hépatiques ou spléniques (en général à la fin de la 1ère série de Glucantine).
- Réparation de la formule sanguine
- Baisse de la vitesse de sédimentation
- Baisse des % globulines.

Les rechutes lorsqu'elles surviennent, ont, en général lieu dans les 4 mois ou au maximum dans les 6 mois suivant la guérison.

D'où l'intérêt de suivre les malades pendant 6 mois.

XVI - DEVENIR DES SUJETS GUERIS DU KALA AZAR MEDITERRANEEN

Dans la forme méditerranéenne du Kala Azar, on ne connaît pas de rechute. La guérison est définitive.

Giraud, Orsini et Meunier (1959) se demandèrent s'il ne persistait pas des séquelles plus ou moins importantes de cette maladie si grave et si l'avenir des sujets, ayant été atteints du Kala Azar était sans handicap.

Pour ce faire, ils convoquèrent 120 de leurs anciens malades ayant été atteints de Kala Azar, 44 d'entre eux répondirent.

Les examens retenus furent :

- 1) clinique
- 2) biologiques
 - Hémogramme
 - Protidémie

1) L'examen clinique ne permet de retrouver aucune trace de l'affection (1 seule fois la rate était perceptible) et ces sujets se considèrent comme parfaitement guéris de leur maladie.

Vis à vis des infections intercurrentes, ces anciens malades se comportent comme des sujets sains.

2) Les examens biologiques montrèrent des anomalies qui n'ont aucune tendance à s'effacer avec le temps (certains malades étaient guéris depuis de longues années : 12 ans).

Ces anomalies sont constituées par :

- une anémie le plus souvent légère et très inconstante portant à la fois sur le nombre des hématies et sur le taux de l'hémoglobine.

Toutefois cette hémoglobine est de qualité normale, le taux d'hémoglobine alcalino-résistante est normale.

- une leucopénie nette et fréquente (environ dans la moitié des cas)
- une granulopénie également nette, fréquente et persistante.

Un nombre important des anciens malades garde donc de façon définitive la tendance qui s'observe pendant la phase aiguë de l'affection : anémie, leucopénie, granulopénie.

- La protidémie globale est le plus souvent normale, surtout par la méthode pondérale, mais l'équilibre.

Albumine déterminé par les mêmes méthodes est souvent perturbé dans le sens d'une globuline diminution du rapport sérine globuline

L'électrophorèse par contre révèle des perturbations plus importantes et plus fréquentes par augmentation des globulines. Les α_1 et β globulines sont les plus augmentées, mais dans 60% des cas, les γ globulines sont aussi augmentées quoique à un degré moindre.

Toutefois ces perturbations sont moins intenses que lors de l'évolution aiguë de la maladie. Les réactions de floculation ne sont pas notablement modifiées, en particulier la formol leucogel réaction a toujours été négative.

Le Kala Azar laisse donc des traces durables de son évolution dans l'organisme des sujets qui en ont été atteints.

Il semble donc que la moelle osseuse surtout et l'ensemble du système réticulo endothélial gardent la marque de l'agression dont ils ont été victimes pendant le cours de cette grave maladie.

Ces stigmates durables ne semblent pas troubler gravement l'équilibre biologique et fonctionnel de l'organisme, ni vis à vis des facteurs d'anémie, ni vis à vis des infections ultérieures, de pareils sujets ne se différencient notablement pas de sujets normaux.

Malgré ces quelques modifications biologiques et sans doute par des phénomènes de suppléance, les malades ayant été atteints de Leishmaniose viscérale peuvent être considérés comme guéris de façon pratique et complète de leur affection.

XVII - CONCLUSION

Connue depuis longtemps, l'histoire du Kala Azar ne débute vraiment qu'avec la découverte du parasite au début de ce siècle.

Il existe 2 foyers endémiques principaux :

- foyer Extrême Oriental,
- foyer Méditerranéen

Le diagnostic est facile, à condition d'y penser.

En France le diagnostic de Kala Azar sera évoqué sur :

1) La notion de séjour dans une zone d'endémie, quelques mois et même quelques années avant l'apparition des premiers troubles. En effet, la période d'incubation silencieuse est très variable, de quelques semaines à deux ans et demi.

2) Les signes cliniques :

- Atteinte plus ou moins sévère de l'Etat général,
- fièvre
- splénomégalie

3) Les signes biologiques :

- anémie
- leucopénie
- augmentation de la vitesse de sédimentation,
- modifications protidiques :
 - augmentation des γ -globulines
 - formol leucogel réaction positive.

4) La découverte du parasite dans les tissus réticulo-endothéliaux.

Moëlle osseuse - rate - foie - ganglions.

Deux groupes de médicaments très actifs sont utilisés dans le Kala Azar :

- Les composés de l'antimoine dont le Glucantime est le plus efficace et le moins toxique.

Les résultats thérapeutiques sont spectaculaires, les incidents sont rares et bénins, les accidents graves exceptionnels.

- Les dianidines aromatiques.

Le dérivé employé en France est la lonidine. Les résultats thérapeutiques sont moins spectaculaires. Les incidents sont bénins. Quelques cas de diabète sucré, au cours de traitement par Lonidine, ont été signalés.

Les auteurs sont d'accord pour traiter le Kala Azar méditerranéen par 1 cure comprenant soit 2 séries de Glucantime, soit 1 série de Glucantime et 1 série de Lonidine.

Ainsi traités, les résultats sont excellents. Alors que livrée à elle-même, la maladie évolue vers la mort dans 95 % des cas, traitée, elle guérit pratiquement sans séquelles dans 95 % des cas.

Les rechutes du Kala Azar méditerranéen sont exceptionnelles. Si une rechute doit avoir lieu, elle se produit dans la majorité des cas, dans les 4 mois ou au maximum dans les 6 mois suivant la guérison.

Cliniquement, le Kala Azar guérit parfaitement, biologiquement, il subsiste souvent des stigmates durables :

- légère anémie

- leucopénie

- le rapport sérine est diminué mais la formol leucogel réaction
globuline
est négative.

En dépit de la persistance de ~~oe~~modifications biologiques, la guérison est complète.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. Mr. BARIETY.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ANDRE R - BRUIPT L - DREYFUS B - PASSELECQ A - JACOB S

Leishmaniose cutanée - Leishmaniose cutanéomuqueuse et Kala Azar transfusionnel.
Bull et Mem Soc Med Hop Paris séance du 11 Octobre 1957 25-26 p.854-60.

BANEBAKKER A.

Trop et Geograph Med (1960) 12 - 1, p.1-6

BIANCO E.

Kala Azar Ardéchois

Réunion Lyon Pédiatrie 17/3/57 dans Pédiatrie (1957) 12, 7, p.815-16 et 729-35

BLANC F - MERLIHOT J - et AUBERT L

Bulletin de la Société de Pathologie exotique
Soc du 14/10/1959 52 - 5, 1959, p.630.

CAYLA A - PERROT R - MARQUES & LEYRAT

Sur 1 cas de Kala Azar d'origine transfusionnelle chez un nourrisson de 8 mois.
Présence de Leishmanies dans le sang - Guérison
Soc. Pédiatrie 19/3/57 - Arch. Fces 1957 p.732

CHAPTAL J - HARAUT H - JEAN R. - CAMPO Cl - ABRAM D et SIMONNET M.

Anémie hémolytique et hypersplénisme survenant au décours du traitement d'un
Kala Azar par l'antimoniote N-méthyl glucamine
Guérison par splénectomie.
Sté Sc med et biol. Montpellier et Languedoc méditer, 8/7/55 in Presse med (1955)
63.75 p.1545

CHOUBRAC Pierre : Kala Azar

Médecine d'Afrique Noire n° 24 du 16 au 31/12/58.

COLLOMB H et MILETTO G : Le Kala Azar

Revue du praticien Tome VI n° 8 11/3/56 p.789-804

CHUNG HEI LAN - CHAN AN - WENG HSIIN CHIH - HOU TSUNG - CH'ANG et coll

Treatment of drugresistant cases of Kala Azar

Chinese Medical Journal Vol.78 - 1959

CHUNG HUEI - LAN - HUA - K'ANG CHOW - JUI-PING LU

The first 2 cases of transfusion Kala Azar

Chinese Medical Journal June 1948 - 66 - p.325-26

DELON J - DEJEANNE G

Un cas marocain de Kala Azar

Maroc médical 1956 p.253-55

FRANCHINOCAPPUCCINO Elizabeth - LESINE A - STAUBER :

Some compounds Active against experimental visceral Leishmaniasis

Proceeding of the society for experimental biology and Medicine 101 - 1959 -

FULTON J.D.

Treatment of Leishmania Donovanii infections with surface active agents

Nature - vol.187 - 1960 - p.1129 -30.

GHOSH B.K. et CHATTERJEE A.N.

M de of action of the Polyene antibiotic Nystatin on Leishmania Donovanii

Tropical Diseases Bulletin June 1962 - p.544

GIRAUD P. - BERNARD R - ORSINI A - COIGNET J.

Données nouvelles sur le traitement du Kala Azar

(Leishmaniose viscérale méditerranéenne).

Arch. Françaises de Pédiatrie 18/2/61 p.1002-11

GIRAUD P - ORSINI A - MEUNIER C

L'avenir éloigné des sujets guéris de la Leishmaniose viscérale méditerranéenne
(Kala Azar)

Marseille Med (1959) 4, p.183 - 87

G VOZDENOVIC M - NIKULIN E - ZEC N - KOSORIC D et MILADINOVIC Z

Kala A (Leishmaniasis visceralis) with Mucocutaneous lesions

Acta Med Yugoslavica 1961 v/15 N° 3 - 363/70

Tropical Diseases Bulletin June 1962 p.54

MAC MILLAN BRUCE

The inhibition of Leptomonads of the genus Leishmania in culture by antifungal antibiotics

Annals of tropical Medicine and Parasitology 54 - 1960 -

MANSON BAHR PEC

East African Kala Azar with special reference to the pathology, prophylaxis and treatment

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 53 - 1959

MOUGEOT Gilbert : Leishmaniose cutanée

Thèse Nancy 1961.

PORTIER A - BOULARD Cl - MASSONAT J

Accident polynévrite après une cure de 2168 RP pour Kala Azar de l'adulte

Soc Med Hop Alger 30/1/51 in l'Algérie médicale (1951, 2, p.674-77) in Presse Médicale 1951-59, 33 p.678.

SCHNEIDER J.

Aspects cliniques des Leishmanioses en France

Extraits des feuillets médicaux - Fascicule 28 - Octobre 1957 -

SEN GUPTA P.C

Chemotherapy of Leishmanial diseases : a resume of recent researches
The Indian medical gazette 88 - 1953 p.20-34

SEN GUPTA P.C

1 cas de diabète à la suite d'un traitement du Kala Azar par la Pentamidine
Bulletin of the Calcutta School of Trop Med (1955) 3 - 1 - p.39

SEN GUPTA P.C - CHATTERJI A et MUKHERJEE A.M

Antimony Dextran Complex in the Treatment of Leishmaniasis
Tropical Diseases Bulletin p.542

SYMMERS S.C

Leishmaniose obtenue par contagion
The Lancet (1960), 7116 p.127-32

TING TSAI-TAO : Prevention and treatment of Kala Azar in New China
China Medical Journal (1959) 79 , 5, p.472-3

_____ P - DUIZEND M et CHATELAIN J

Un cas de diabète après traitement du Kala Azar.
Soc.Med.des Hop.de Paris (6/3/59) in Presse Médicale (1959) 67 - 14, p.566

WILLIAMSON (J.)

Absence d'effet prophylactique de la pentamidine dans la Leishmaniose expérimentale
Trans. the Royal Soc Trop Med and Hyg (1955) 49 - 5, p.444

